

Riociguat (Adempas®) per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar



L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Riociguat (ADEMPAS®) per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | comunicacio.aquas@gencat.cat | <http://aquas.gencat.cat>

© 2015, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: Barcelona, octubre de 2015
Correcció: Àtona
Disseny: Isabel Parada (AQuAS)



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

Riociguat (Adempas®) per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Joan Pons

Vocals

Joan Albert Arnaiz

Arantxa Catalán

Anna Clopés

Laura Diego

Ester Dorca

Pau Ferrer

José Bruno Montoro

Albert Selva

Marta Trapero

Guillem Pintós

Secretaria

Berta Sunyer

Òrgan tècnic de coordinació

Berta Sunyer

Judit Aliberas

Ana de Andrés

Experts clínics

Dr. Joan Albert Barberà. Hospital Clínic de Barcelona

Dr. Antonio Román Broto. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència de Qualitat
i Avaluació Sanitàries de Catalunya



ÍNDEX

Àrea descriptiva del fàrmac i del problema de salut.....	6
Descripció del medicament.....	6
Indicació avaluada.....	6
Descripció del problema de salut i principals manifestacions clíniques	6
Prevalença i incidència.....	8
Evolució i pronòstic	8
Diagnòstic	9
Tractament actual específic de la malaltia ⁶	10
Àrea d'acció farmacològica^{8,9}	13
Mecanisme d'acció	13
Indicació	13
Posologia, forma de preparació i administració.....	13
Avaluació de l'eficàcia^{8,9,10,11}	15
Assaigs clínics disponibles.....	15
Característiques demogràfiques i clíniques dels pacients inclosos.....	15
Característiques principals de l'estudi PATENT-1	16
Resultats d'eficàcia de l'estudi PATENT-1.....	17
Variable principal.....	17
Variables secundàries	19
Estudi de suport PATENT-2	21
Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats	21
Rellevància clínica dels resultats.....	22
Avaluació de fonts secundàries	24
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions per al tractament de la HAP	24
Avaluacions prèvies del fàrmac per organismes independents.....	25
Avaluació de la seguretat^{8,9,10}	26
Efectes adversos	26
Efectes adversos greus	27
Mortalitat.....	27
Pla de Gestió de Riscos.....	28
Precaucions, contraindicacions i poblacions especials	28

Àrea econòmica	29
Dades d'eficiència.....	30
Cost del tractament amb Adempas® a Catalunya (impacte pressupostari).....	30
Bibliografia	32
Annex 1. Metodologia	34

ÀREA DESCRIPTIVA DEL FÀRMAC I DEL PROBLEMA DE SALUT

Descripció del medicament

Nom genèric: riociguat

Nom comercial: Adempas®

Laboratori: Bayer Pharma AG

Grup terapèutic: antihipertensius en hipertensió pulmonar

Codi ATC: C02KX05

Via d'administració: oral

Tipus de dispensació: ús hospitalari

Informació de registre: Centralitzat EMA, medicament orfe, monitoratge addicional

Data d'aprovació: 27/03/2014

Designació: com a medicament orfe

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	PVL
Adempas 1 mg comprimidos recubiertos con película	42 comprimits	702386	1.260 €
Adempas 1,5 mg comprimidos recubiertos con película	42 comprimits	702388	1.260 €
Adempas 2 mg comprimidos recubiertos con película	42 comprimits	702389	1.260 €
Adempas 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	42 comprimits	702392	1.260 €

* Preu de venda del laboratori segons nomenclàtor del CatSalut al juny de 2015, sense aplicar el descompte del 4 % segons el RD08/10 i amb IVA.

Indicació avaluada

Adempas® (riociguat) està indicat en el tractament de la hipertensió arterial pulmonar (HAP) en pacients adults en monoteràpia o en combinació amb antagonistes dels receptors d'endotelina amb classe funcional II a III de l'OMS per millorar la capacitat per realitzar exercici.

Descripció del problema de salut i principals manifestacions clíniques

La hipertensió arterial pulmonar (HAP) és una condició clínica, crònica i progressiva que afecta a les artèries pulmonars i causa proliferació vascular i remodelatge. Es caracteritza per la presència d'hipertensió pulmonar (HP)^a precapil·lar en absència d'altres causes (com

^aLa hipertensió pulmonar (HP) és una condició hemodinàmica i fisiopatològica que es defineix com un augment de la pressió arterial pulmonar mitjana ≥ 25 mmHg en repòs (mesurada mitjançant cateterisme cardíac dret). L'HP es pot trobar en múltiples condicions clíniques^{1,2}.

ara l'HP causada per malaltia pulmonar, HP tromboembòlica crònica o d'altres malalties rares). Aquest augment progressiu en la pressió arterial pulmonar i en la resistència vascular pulmonar pot conduir a una insuficiència ventricular dreta i, finalment, a la mort prematura¹⁻³.

La HAP inclou diferents formes heterogènies que comparteixen un quadre clínic similar i també canvis patològics de la microcirculació pulmonar semblants (taula 1)¹⁻³.

Taula 1. Classificació de la hipertensió arterial pulmonar (Niça, 2013)³

1. Hipertensió arterial pulmonar (HAP)
1.1 HAP idiopàtica
1.2 HAP hereditària
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3 Desconeguda
1.3 HAP induïda per fàrmacs o tòxics
1.4 HAP associada a
1.4.1 Malalties del teixit connectiu
1.4.2 Infecció per VIH
1.4.3 Hipertensió portal
1.4.4 Malalties cardíques congènites
1.4.5 Esquistosomiasi

ALK: cinasa del limfoma anaplàstic; BMPR: bone morphogenetic protein receptor type II; CAV1: caveolina-1; ENG: endoglina; HAP: hipertensió arterial pulmonar; KCNK3: subfamília K3 de canals de potassi; VIH: virus de la immunodeficiència humana.

En la HAP, les lesions patològiques afecten principalment les artèries pulmonars distals (<500 µm de diàmetre). Aquestes lesions es caracteritzen per hipertròfia de la túnica mitjana, canvis proliferatius i fibròtics de la capa o túnica íntima (concèntrics i excèntrics), engruiximent de capa adventícia amb infiltrats perivasculars inflamatoris, lesions complexes i plexiformes. Normalment les venes pulmonars no s'hi troben afectades.

Els processos exactes que inicien els canvis patològics associats a la HAP encara són desconeguts. Tot i això, es tracta d'un procés multifactorial que inclou diverses rutes bioquímiques i diferents tipus cel·lulars. L'augment en la resistència vascular pulmonar s'associa a diferents mecanismes, com vasoconstricció, proliferació i remodelatge obstructiu de la paret vascular pulmonar, inflamació i trombosi. Aquest increment en la resistència vascular pulmonar condueix a una sobrecàrrega del ventricle dret, hipertròfia, dilatació i, finalment, insuficiència cardíaca dreta i mort^{1,2}.

Els símptomes de la HAP són inespecífics i inclouen dispnea, fatiga, debilitat, dolor toràcic, síncope i distensió abdominal. Habitualment els símptomes en repòs només s'observen en casos molt avançats.

L'avaluació de la gravetat dels pacients amb HAP s'ha de realitzar a continuació del diagnòstic i abans de prendre una decisió terapèutica, atès que té un paper fonamental en l'elecció del tractament inicial, l'avaluació de la resposta al tractament i el seu escalatge si s'escau.

La classe funcional dels pacients amb HAP es valora en quatre categories segons la classificació de l'OMS, que és una adaptació del sistema de la New York Heart Association (NYHA) per a la HAP (taula 2)^{1,2}.

Taula 2. Classificació de l'estat funcional dels pacients amb hipertensió arterial pulmonar (HAP)

Classe funcional	Descripció
I	Pacients amb HAP que no resulta en una limitació de l'activitat física. L'activitat física habitual no produeix dispnea o fatiga excessiva, dolor toràcic o presíncope.
II	Pacients amb HAP que resulta en lleugera limitació de l'activitat física. Es troben bé en repòs. L'activitat física habitual produeix dispnea o fatiga, dolor toràcic o presíncope.
III	Pacients amb HAP que resulta en limitació marcada de l'activitat física. Es troben bé en repòs. Una activitat menor a l'habitual produeix dispnea o fatiga excessiva, dolor toràcic o presíncope.
IV	Pacients amb HAP amb incapacitat per dur a terme qualsevol activitat física sense símptomes. Aquests pacients manifesten signes d'insuficiència cardíaca dreta. Pot haver-hi dispnea i/o fatiga fins i tot en repòs. El malestar augmenta per qualsevol activitat física.

Prevalença i incidència

A Espanya, d'acord amb les dades epidemiològiques procedents del registre espanyol de HAP realitzat en 31 hospitals des del juliol de 2007 al juny de 2008 estimen una incidència de HAP de 3,7 casos/milió/any i una prevalença de 16 casos per milió d'habitants adults (>14 anys)⁴.

Entre els pacients amb HAP, la prevalença estimada de HAP idiopàtica, HAP associada a malalties cardíques congènites, HAP associada a malalties del teixit connectiu i HAP associada al síndrome tòxic de l'oli va ser 5,3; 3; 2,5 y 0,5 casos per milió d'habitants adults, respectivament⁴.

Evolució i pronòstic

S'estima que en pacients amb HAP idiopàtica o heretable sense tractament, la mitjana de supervivència és de 6 mesos per a pacients amb classe funcional IV, 2,5 anys per a la classe funcional III i 6 anys per a la classe funcional I-II. Edats extremes (<14 anys o >65 anys), una disminució de la capacitat d'exercici, síncope, hemoptisi i signes d'insuficiència cardíaca, també s'associen a mal pronòstic¹. En pacients amb HAP idiopàtica, les taxes de supervivència estimades a partir de les dades del registre espanyol REHAP van ser del 89 %, el 77 % i el 68 % a l'any, 3 i 5 anys, respectivament⁵.

Les decisions relatives al tractament s'han de basar en paràmetres que reflecteixin la simptomatologia i la capacitat d'exercici i que alhora siguin rellevants com a predictors del resultat. A la taula 3 es recullen els principals paràmetres de reconeguda importància pronòstica i que s'empren de manera habitual com a eines de seguiment.

Taula 3. Paràmetres rellevants per a l'avaluació de la gravetat, estabilitat i pronòstic a la HAP¹

Millor pronòstic	Determinants de pronòstic	Pitjor pronòstic
No	Evidència clínica d'insuficiència del ventricle dret	Sí
Lent	Ritme de progressió dels símptomes	Ràpid
No	Síncope	Sí
I, II	Classe funcional de la OMS	IV
Llarga (>500 m) ^a	TM6M	Curta (<300 m)
Pic de consum d'O ₂ >15 ml/min/kg	Test d'exercici cardiopulmonar	Pic de consum d'O ₂ <12 ml/min/kg
Normal o gairebé normals	Nivells plasmàtics de BNP/NT-proBNP	Molt elevats i incrementant-se
Sense vessament pericàrdic TAPSE >2,0 cm ^b	Ecocardiograma	Vessament pericàrdic TAPSE <1,5 cm
PAD <8 mmHg i IC ≥2,5 l/min/m ²	Hemodinàmica	PAD >15 mmHg o IC ≤2 l/min/m ²

TM6M: distància caminada en sis minuts; BNP: *brain natriuretic peptide*; IC: índex cardíac; OMS: Organització Mundial de la Salut; PAD: pressió aurícula dreta; TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*.

^a En funció de l'edat.

^b La TAPSE i el vessament pericàrdic s'han seleccionat perquè poden ser mesurats en la majoria de pacients.

Adicionalment, també s'ha identificat la resposta al primer tractament com un factor pronòstic determinant. D'aquesta manera, s'ha observat que els pacients que no aconseguen una millora en la TM6M (distància caminada en sis minuts) després d'iniciar tractament específic presenten un risc més elevat de mortalitat que els que sí que aconseguen millores en la seva capacitat d'exercici respecte al basal (fins a cinc cops més)⁵. Tot i això, encara no s'ha pogut determinar quina seria la mínima millora de la TM6M a partir de la qual s'obtingria un impacte en la supervivència⁶.

Diagnòstic

S'ha de sospitar de HP en qualsevol pacient que presenti dificultat respiratòria sense altres signes de malaltia cardíaca o pulmonar, o en pacients amb malaltia cardíaca o pulmonar subjacent però quan aquesta no justifiqui la intensitat de la dispnea⁶.

A partir d'aquí comença un procés escalonat que parteix de la sospita clínica, requereix confirmació del diagnòstic, identificar l'etiologia específica i avaluar el nivell de gravetat. Finalment, el diagnòstic específic de la HAP es realitza mitjançant un diagnòstic d'exclusió⁶.

Per tal de confirmar el diagnòstic de HAP es requereix la realització d'un cateterisme cardíac dret que permeti determinar la gravetat de l'afectació hemodinàmica i realitzar el test de vasoreactivitat de la circulació pulmonar. Actualment, el cateterisme cardíac dret és el *gold standard* per al diagnòstic de HAP, atès que confirma la pressió elevada a l'artèria pulmonar alhora que identifica possibles causes valvulars, miocardiàques o congènites. Durant el cateterisme dret cal registrar: la pressió arterial pulmonar (sistòlica, diastòlica i mitjana), la pressió de l'aurícula dreta, la pressió d'enclavament pulmonar i la pressió del ventricle dret, així com mesurar el cabal cardíac i la pressió i saturació d'O₂ a l'artèria pulmonar^{1,2}.

Tractament actual específic de la malaltia⁶

Els objectius principals del tractament dels pacients amb HAP són la millora dels símptomes i l'estabilització de la progressió de la malaltia per tal d'evitar el progrés cap a una segona línia de tractament, l'hospitalització, el transplantament de pulmó, i augmentar la supervivència.

El tractament inclou mesures generals, tractament farmacològic i tractament no farmacològic. La definició de la classe funcional és el factor que determina l'abordatge terapèutic, que s'individualitza al màxim possible.

- **Mesures generals:** destinades a disminuir l'impacte nociu que algunes circumstàncies i agents externs poden tenir en pacients amb HAP: evitar exercici físic que augmenti la pressió arterial pulmonar, ús de mesures contraceptives (l'embaràs està contraindicat en pacients amb HAP atès el risc que suposa per a la mare i el fetus), ús d'oxigen suplementari en vols de més de dues hores, vacunació antipneumocòcica i de la grip.
- **Tractament farmacològic inespecífic (teràpia de suport):** ús de diürètics, anticoagulants orals, digoxina i/o oxigen en funció de les característiques del pacient.
- **Tractament farmacològic específic:** ús de medicaments que actuen sobre els canvis estructurals o de regulació del llit vascular pulmonar. S'agrupen en tres classes principals: inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5, antagonistes dels receptors de l'endotelina i anàlegs sintètics de la prostaciclina. Recentment s'ha autoritzat el primer representant d'una nova família, els estimuladors de la guanilat-ciclasa.

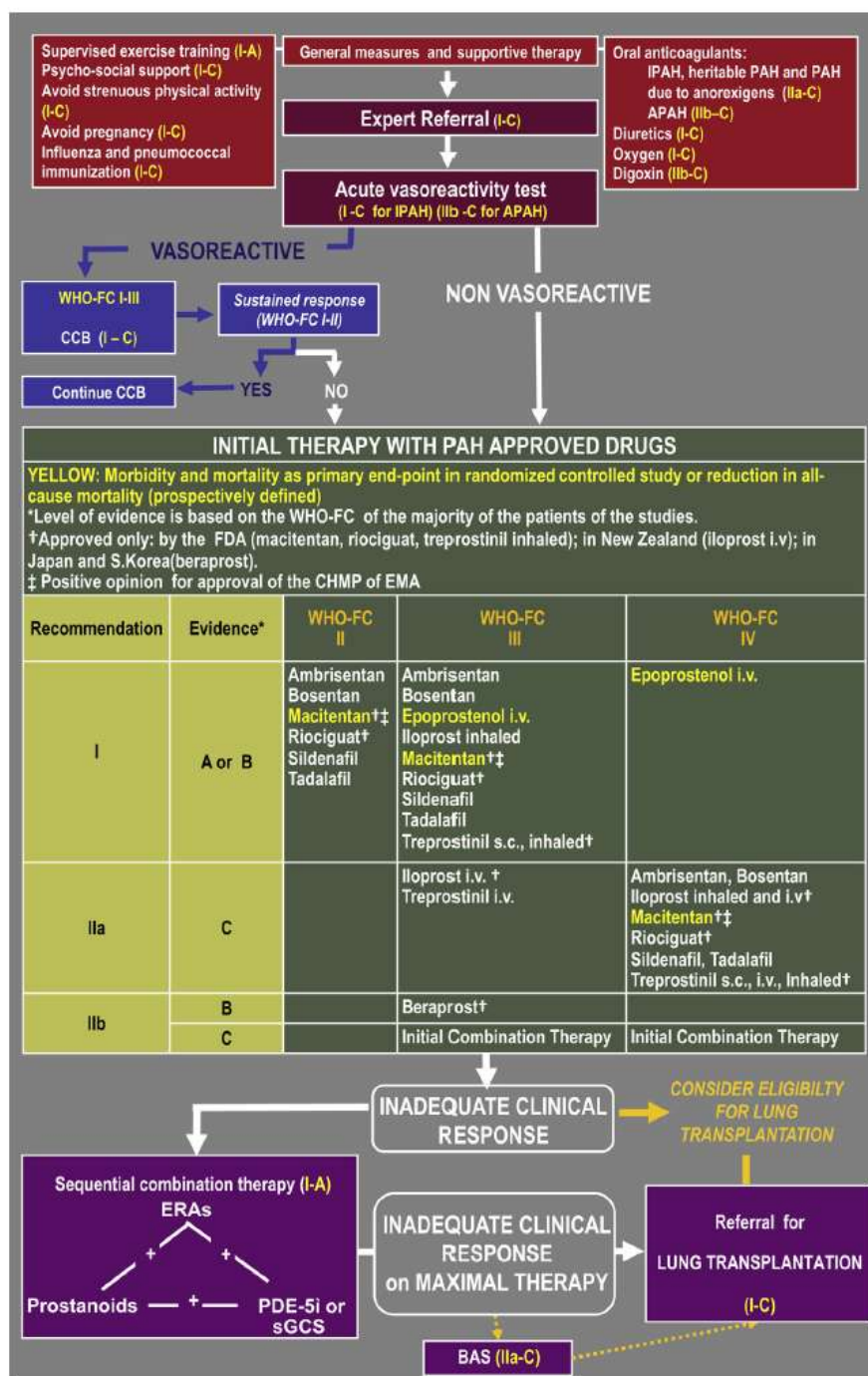
La recomanació general, un cop s'ha establert el diagnòstic de HAP, és la instauració de mesures generals, iniciar teràpia de suport i derivar el pacient a un centre de referència en el tractament d'aquesta patologia.

L'estratègia de tractament que actualment recomanen les guies queda determinada per la resposta del pacient al test de vasoreactivitat i per la classe funcional de la OMS (figura 1).

D'acord amb la darrera actualització de l'algoritme de tractament (Niça, 2013)⁷, el tractament farmacològic específic de la HAP s'ha d'iniciar en pacients amb test vasoreactiu negatiu o en pacients que, tot i tenir un test vasoreactiu positiu, no han respost adequadament al tractament amb blocadors dels canals del calci.

En aquests casos es proposa iniciar tractament amb un antagonista dels receptors de l'endotelina, amb un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 o amb riociguat. En pacients amb classe funcional III es recomanen els mateixos grups i també els anàlegs de prostaciclina. Finalment, per a pacients amb classe funcional IV de la OMS només es recomana, amb grau A, la utilització d'epoprostenol.

Figura 1. Algorisme de tractament de la HAP 2013 (Niça, 2013)⁷.



APAH: hipertensió pulmonar associada; BAS: septostomia atrial amb baló; CCB: blocadors dels canals de calci; ERA: antagonistes del receptor de l'endotelina; sGCS: estimuladors de la guanilat-ciclasa soluble; IPAH: hipertensió arterial pulmonar idiopàtica, i.v.: intravenós; PDE-5: fosfodiesterasa 5; s.c.: subcutani; OMS-FC: classe funcional de la OMS.

EFICÀCIA I SEGURETAT DELS TRACTAMENTS DISPONIBLES PER LA HAP⁶

Actualment es disposa de set principis actius autoritzats i comercialitzats per al tractament específic de la HAP, dels quals sis estan autoritzats a Espanya: dos inhibidors de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil i tadalafil), dos antagonistes dels receptors de l'endotelina (bosentan i ambrisentan) i dos agonistes de la prostaciclina (epoprostenol i iloprost).

A més, recentment s'han aprovat el macitentan, un inhibidor antagonista dels receptors de l'endotelina i riociguat, que s'avalua en el present informe.

La FDA i la majoria dels països europeus també han aprovat el principi actiu treprostinil, un anàleg de prostaciclina que pot administrar-se en infusió contínua per via subcutània.

- **Inhibidors de la fosfodiesterasa 5:** l'eficàcia de sildenafil i tadalafil ha estat avaluada principalment en pacients amb HAP idiopàtica o associada a malalties del teixit connectiu i en classe funcional II-III. Les millores observades en el TM6M enfront de placebo van ser modestes (entorn de 33-45 metres) i es limiten a curt/mitjà termini. No es disposa de dades de l'eficàcia d'aquest grup en termes de mortalitat.

En general, presenten un bon perfil de seguretat. Les reaccions més freqüents són les associades a la vasodilatació (envermelliment, cefalea), alteracions gastrointestinals (dispèpsia i diarrea) i dolors musculars (esquena, extremitats), i acostumen a ser de caire lleu o moderat.

- **Antagonistes dels receptors de l'endotelina:** bosentan i ambrisentan van aconseguir una millora en el TM6M enfront de placebo d'aproximadament 40 metres en pacients amb HAP idiopàtica o secundària a alteracions del teixit connectiu i en classe funcional II-III de l'OMS. En pacients amb millor estat funcional (classe II de l'OMS) la millora obtinguda amb bosentan va ser més reduïda i no sembla ser diferent de placebo. En una anàlisi combinada dels resultats dels seus estudis respectius, ambrisentan i bosentan no van mostrar diferències respecte a la mortalitat.

Les reaccions adverses més freqüents durant el tractament amb antagonistes del receptor de l'endotelina són l'edema perifèric, la cefalea, l'alteració de la funció hepàtica i l'anèmia. Per aquesta raó, és necessari realitzar un control estret de la funció hepàtica dels pacients tractats amb bosentan, ambrisentan o macitentan (abans de l'inici i posteriorment cada mes) i controlar l'hemograma.

L'eficàcia i seguretat de macitentan s'avalua de manera específica en un informe del CAMUH.

- **Agonistes de la prostaciclina:** l'eficàcia dels fàrmacs del grup dels anàlegs de la prostaciclina s'ha d'abordar de manera individualitzada ateses les diferències en la via d'administració i en la metodologia emprada als estudis. El tractament amb epoprostenol es va associar a una millora en el TM6M respecte a la teràpia convencional al voltant de 50-95 metres. Iloprost i treprostinil també han demostrat una millora en aquesta variable en un perfil de pacient semblant, però de menor magnitud.

Destaquen com a reaccions adverses principals el dolor mandibular i l'envermelliment. També es donen freqüentment nàusees i diarrea.

Els anàlegs de prostaciclina presenten com a particularitat la seva via d'administració (parenteral i inhalada). Amb motiu de la seva curta semivida i estabilitat, epoprostenol només pot administrar-se mitjançant una infusió venosa contínua. Treprostinil, amb una semivida major que epoprostenol, permet una administració mitjançant infusió contínua subcutània. Iloprost es pot administrar com a nebulització però requereix administracions freqüents.

ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA^{8,9}

Mecanisme d'acció

Riociguat és un estimulador de la guanilat-ciclasa soluble (GCs), un enzim present en el sistema cardiopulmonar i que actua com a receptor de l'òxid nítric (NO). Quan l'NO s'uneix a la GCs, s'activa la síntesi de la molècula senyalitzadora monofosfat de guanosina cíclica (GMPc).

Riociguat té un doble mecanisme d'acció: sensibilitza la GCs a l'NO endogen mitjançant l'estabilització de la unió NO-GCs i estimula directament la GCs, independentment de l'NO. Restableix la via NO-GCs-GMPc i dona lloc a un augment de la generació de GMPc.

Indicació

European Medicines Agency (2014): Adempas® (riociguat) està indicat en el tractament de la HPTEC en pacients adults amb classe funcional de l'OMS II a III amb:

- HPTEC inoperable.
- HPTEC persistent o recurrent després de tractament quirúrgic per millorar la capacitat per realitzar exercici.

Adempas® (riociguat) està indicat en el tractament de la hipertensió arterial pulmonar (HAP) en pacients adults en monoteràpia o en combinació amb antagonistes dels receptors d'endotelina amb classe funcional II a III de l'OMS per millorar la capacitat per realitzar exercici. S'ha demostrat eficàcia en HAP idiopàtica o hereditària i en HAP associada a trastorns del teixit conjuntiu.

U.S. Food and Drug Administration (2013): Adempas® (riociguat) està indicat en el tractament de la HPTEC després de la cirurgia o en pacients amb HPTEC no operable per a millorar la capacitat en l'exercici i la classe funcional de l'OMS.

Adempas® (riociguat) està indicat en pacients amb HAP idiopàtica, hereditària o associada a malalties del teixit connectiu per millorar la capacitat en l'exercici, millorar la classe funcional de l'OMS i retardar l'empitjorament clínic.

En aquest informe té per objectiu l'**avaluació de la indicació per HAP**.

Posologia, forma de preparació i administració

Titulació de la dosi

La dosi inicial recomanada és d'1 mg tres cops al dia durant dues setmanes. Els comprimits s'han de prendre tres cops al dia, cada 6-8 hores, aproximadament.

La dosi s'ha d'augmentar amb increments de 0,5 mg tres cops al dia cada dues setmanes fins a un màxim de 2,5 mg tres cops al dia si la pressió arterial sistòlica (PAS) és ≥ 95 mmHg i el pacient no mostra signes o símptomes d'hipotensió.

Si la PAS disminueix per sota de 95 mmHg s'ha de mantenir la dosi sempre que el pacient no presenti signes o símptomes d'hipotensió. Si en algun moment durant la fase de titulació de la dosi la PAS és inferior a 95 mmHg i el pacient experimenta signes o símptomes d'hipotensió, s'ha de reduir la dosi actual en 0,5 mg tres cops el dia.

En alguns pacients amb HAP es pot assolir una resposta adequada amb una dosi de 1,5 mg tres cops al dia.

Dosi de manteniment

S'ha de mantenir la dosi individual establerta excepte si es produeixen signes i símptomes d'hipotensió. La dosi diària màxima total és de 7,5 mg; és a dir, 2,5 mg tres cops al dia.

Interrupció del tractament

Si s'ha d'interrompre el tractament durant tres dies o més, cal reiniciar-lo amb una dosi d'1 mg tres cops al dia durant dues setmanes i després continuar amb la pauta de titulació descrita anteriorment.

Presa amb o sense aliments

Els comprimits es poden prendre, generalment, amb o sense aliments. En pacients propensos a patir hipotensió, com a mesura de precaució, no es recomana alternar la presa d'Adempas® amb i sense aliments degut a l'augment dels nivells plasmàtics màxims de riociguat en dejú en comparació amb la presa després de la ingesta d'aliments.

AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA^{8,9,10,11}

Assaigs clínics disponibles

L'evidència que sustenta l'ús de riociguat en pacients amb HAP prové de:

- 2 estudis fase II: estudi 12166 i el seu estudi d'extensió.
- 2 estudis fase III: estudi PATENT-1 i el seu estudi d'extensió PATENT-2.

Els estudis fase II eren sense aleatoritzar, oberts i sense grup control, tenien per objectiu la titulació de la dosi òptima i van incloure pacients amb HPTEC i HAP.

S'ha revisat l'estudi PATENT-1 que és l'estudi pivotal per a la indicació avaluada. Es tracta d'un estudi fase III, doble cec, aleatoritzat, multicèntric, controlat amb placebo per a l'avaluació de l'eficàcia i seguretat de riociguat oral en pacients amb HAP.

A la taula 4 es descriuen les característiques principals de l'estudi PATENT-1.

Taula 4. Característiques principals de l'estudi PATENT-1

Estudi	PATENT-1 (NCT00810693)
Disseny	Multicèntric Doble cec Aleatoritzat
Duració	12 setmanes
Intervenció	Riociguat titulació individual de la dosi (0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 mg tres cops al dia). Riociguat titulació individual de la dosi limitada (0,5; 1,0; 1,5 mg tres cops al dia).
Control	Placebo
Criteris d'inclusió	Edat entre 18 i 80 anys. Diagnòstic de HAP simptomàtica (idiopàtica, familiar, associada a malaltia del teixit connectiu, a malaltia cardíaca congènita, a hipertensió portal amb cirrosi hepàtica o a l'ús d'anorexigens o amfetamines). TM6M 150 a 450m PVR>300 dyn·s·cm ⁻⁵ PAP≥25 mmHg Monoteràpia o tractament concomitant estable durant els darrers 90 dies amb antagonistes del receptor d'endotelina o prostanoides no endovenosos.
Criteris d'exclusió	Tractament concomitant amb inhibidors de la fosfodiesterasa 5. Altes formes d'hipertensió pulmonar, malaltia pulmonar obstructiva crònica greu, hipertensió arterial no controlada i insuficiència cardíaca esquerra.
Variable principal	TM6M (canvi entre el basal i a les 12 setmanes).
Variables secundàries	Canvi en la PVR (canvi entre el basal i a les 12 setmanes). Canvi en el NT-proBNP (canvi entre el basal i a les 12 setmanes). Canvi en la classe funcional de l'OMS ¹ (canvi entre el basal i a les 12 setmanes). Temps fins a l'empitjorament clínic.
Tipus d'anàlisi	Anàlisi per intenció de tractar (ITT).

PVR: resistència vascular pulmonar; TM6M: test de la marxa de 6 minuts; NT-proBNP: prohormona N-terminal del pèptid natriurètic cerebral. ¹La classe funcional de l'OMS varia de I a IV, números més elevats indiquen majors limitacions funcionals.

Característiques demogràfiques i clíniques dels pacients inclosos

A la taula 5 es descriuen les principals característiques demogràfiques i característiques clíniques dels pacients inclosos a l'estudi PATENT-1.

Taula 5. Característiques demogràfiques i clíniques estudi PATENT-1

Característica	Placebo (N=126)	Riociguat Màxim 2,5 mg TID (N=254)	Riociguat Màxim 1,5 mg TID (N=63)	Total (N=443)
Sexe femení – n (%)	98 (78)	203 (80)	48 (78)	350 (79)
Raça – n (%)				
Caucàsics	78 (62)	161 (63)	33 (52)	272 (61)
Altres	48 (38)	93 (37)	30 (48)	171 (39)
Edat	51±17	51±17	49±16	51±17
Índex de massa corporal (kg/m ²)	26±6	26±5	27±5	26±6
HAP classificació – n (%)				
Idiopàtica				
Familiar	84 (67)	149 (59)	39 (62)	272 (61)
Associada malaltia teixit connectiu	1 (1)	7 (3)	1 (2)	9 (2)
Associada malaltia cardíaca	25 (20)	71 (28)	15 (24)	111 (25)
congènita	12 (10)	15 (6)	8 (13)	35 (8)
Associada hipertensió	2 (2)	11 (4)	0	13 (3)
portopulmonar	2 (2)	1 (<1)	0	3 (1)
Associada ús anorexígens o amfetamines				
Classe funcional OMS ¹ – n (%)				
I	4 (3)	5 (2)	5 (8)	14 (3)
II	60 (48)	108 (43)	19 (30)	187 (42)
III	58 (46)	140 (55)	39 (62)	237 (53)
IV	3 (2)	1 (<1)	0	4 (1)
Desconegut	1 (1)	0	0	1 (<1)
Tractament concomitant per la HAP – n (%)				
No	66 (52)	123 (48)	32 (51)	221 (50)
Sí ²	60 (48)	131 (52)	31 (49)	222 (50)
Antagonista receptor endotelina	54 (43)	113 (44)	27 (43)	194 (44)
Prostanoide	6 (5)	18 (7)	4 (6)	28 (6)

¹ La classe funcional de l'OMS varia de I a IV, números més elevats indiquen majors limitacions funcionals.

² Dos pacients del grup màxim 2,5 mg TID i un en el grup placebo rebien tractament amb un antagonista del receptor de l'endotelina i amb un prostanoide. Per les anàlisis aquests pacients es van incloure en el subgrup: antagonista receptor endotelina.

Característiques principals de l'estudi PATENT-1

Els pacients es van aleatoritzar en una ràtio 2:4:1 per rebre placebo, riociguat tres cops al dia (TID) fins a una dosi màxima de 2,5 mg TID o riociguat TID fins a una dosi màxima de 1,5 mg TID. Les primeres 8 setmanes es feia la titulació individualitzada de la dosi (1 a 2,5 mg TID) i s'ajustava d'acord amb la pressió arterial sistòlica (PAS). La fase de titulació seguia amb una fase de manteniment de 4 setmanes, completant un total de 12 setmanes de tractament. Els pacients que completaven les 12 setmanes de tractament eren candidats a l'estudi d'extensió PATENT-2.

El grup de tractament amb una dosi màxima limitada a fins a 1,5 mg TID es va incloure per a obtenir informació exploratòria però els resultats no es van incloure en les anàlisis d'eficàcia i no es va realitzar cap anàlisi estadística enfront de placebo.

A la setmana 12 un 75 % dels pacients del grup de riociguat (màxim 2,5 mg TID) rebien la dosi màxima, un 15 % rebien 2 mg TID, un 6 % 1,5 mg TID, un 3 % 1 mg TID, i un 2 % 0,5 mg TID. En aquest grup es va haver de reduir la dosi en un 12 % dels pacients mentre que un 9 % dels del grup placebo van necessitar una disminució de la dosi.

Es van incloure un total de 443 pacients, 126 al grup placebo, 254 al grup de riociguat amb una dosi màxima de 2,5 mg TID i 63 en el de riociguat amb una dosi màxima de 1,5 mg TID.

Els grups estaven ben balancejats i no es van observar diferències entre ells. Majoritàriament, els pacients inclosos presentaven una classe funcional II o III de l'OMS, 42 % i 53 %, respectivament. El diagnòstic majoritari va ser la HAP idiopàtica (61 %) seguit de la HAP associada a malaltia del teixit connectiu (25 %).

Un 50 % dels pacients van rebre riociguat en monoteràpia. Un 44 % dels pacients rebien tractament concomitant amb un antagonista del receptor de l'endotelina (principalment bosentan) i un 6 % amb un prostanoides (majoritàriament iloprost inhalat).

Un 8,6 % (38 pacients) dels pacients inclosos van abandonar l'estudi abans de la setmana 12, 23 dels tractats amb riociguat i 15 del grup placebo. Els abandonaments per efectes adversos abans de completar les 12 setmanes de l'estudi van ser 3 % en el grup de riociguat 2,5 mg (8 pacients) i de 7 % en el grup que va rebre placebo (9 pacients).

Al llarg de les 12 setmanes de tractament i en el període de seguiment a 30 dies per a l'avaluació de la seguretat es van produir 3 morts en el grup de placebo i 3 en els de riociguat.

La variable principal va ser la diferència en el TM6M entre el basal i la setmana 12 de tractament. Les variables secundàries principals van ser el canvi en la resistència vascular pulmonar (PVR), en els nivells del pèptid NT-proBNP, i en la classe funcional de l'OMS.

També es va mesurar el temps fins a l'empitjorament clínic (TTCW) definit com: mort, necessitat de transplantament cardíac o pulmonar, hospitalització per empitjorament persistent de la HP, disminució persistent de més del 15 % del TM6M des del basal o de més del 30 % des de l'última mesura, empitjorament persistent en la classe funcional de l'OMS, septosomia auricular i inici d'un nou tractament específic per la HAP o modificació del tractament previ.

Altres variables secundàries analitzades van ser l'índex de dispnea de Borg, el test de qualitat de vida EQ-5D i el qüestionari Living with Pulmonary Hypertension (LPH).

Resultats d'eficàcia de l'estudi PATENT-1

VARIABLE PRINCIPAL

Canvi en el TM6M

Es va observar una millora estadísticament significativa en el TM6M en el grup tractat amb riociguat màxim 2,5 mg TID respecte a placebo entre el basal i la setmana 12 d'acord amb l'anàlisi per ITT (35,78 m; IC 95 %: 20,06 a 51,51 m; $p < 0,001$).

Tal i com s'ha comentat anteriorment, les dades d'eficàcia obtingudes al grup de dosi màxima 1,5 mg tres cops al dia van ser només exploratòries i no es va realitzar cap anàlisi estadística enfront de placebo. En aquest grup la millora obtinguda en la variable principal al cap de 12 setmanes de tractament va ser de 31 ± 79 m (dades absolutes).

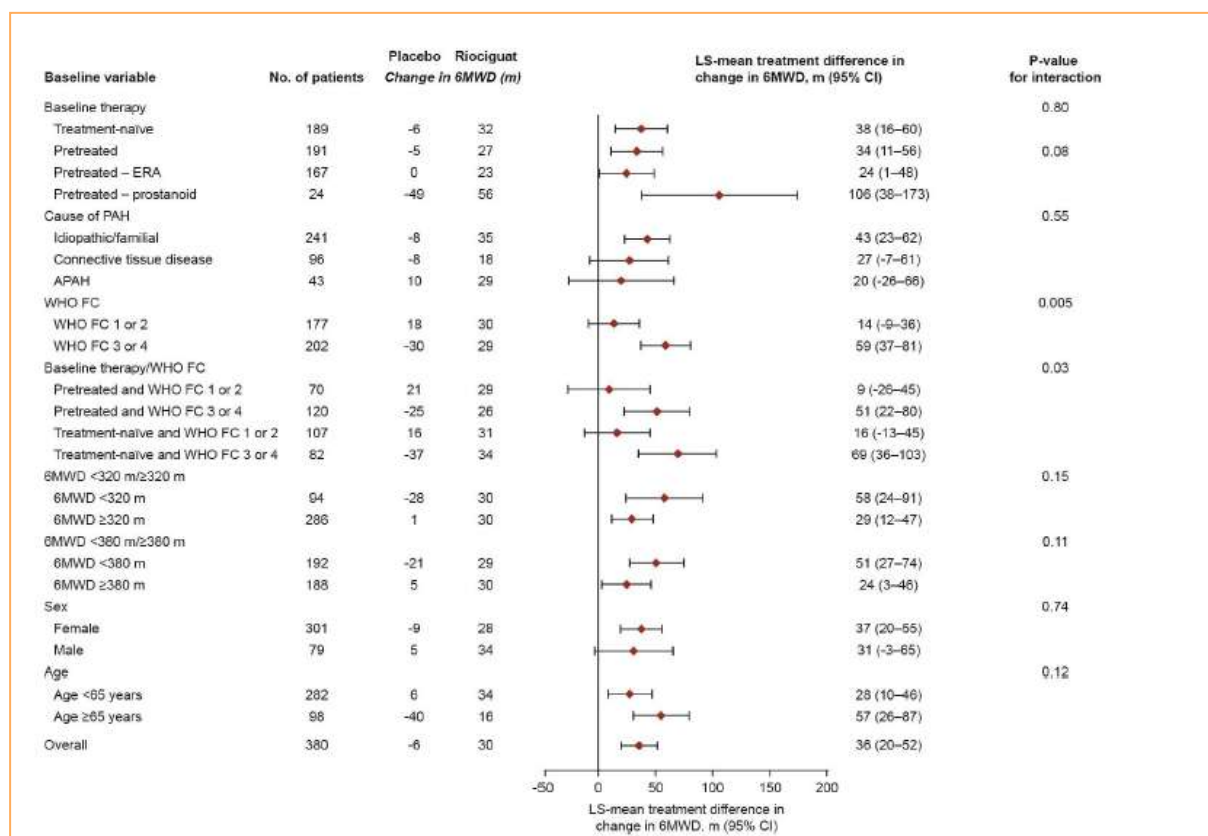
A la taula 6 es descriuen els resultats del TM6M en el grup de riociguat amb una dosi màxima de 2,5 mg TID per a la població completa i segons classe funcional de l'OMS, o en funció de si rebien tractament concomitant per la HAP.

Taula 6. Resultats d'eficàcia de la variable principal TM6M (grup de 2,5 mg TID) de l'estudi PATENT-1 (ITT) a la setmana 12

Població completa	Riociguat (n=254)	Placebo (n=126)
Valor basal (m) [DE]	361 [68]	368 [75]
Canvi mig respecte al valor basal (m) [DE]	30 [66]	-6 [86]
Diferència ajustada amb placebo (m) IC 95 % [valor de p]	36 20 a 52 [<0,001]	
Població de pacients amb CF III	Riociguat (n=140)	Placebo (n=58)
Valor basal (m) [DE]	338 [70]	347 [78]
Canvi mig respecte al valor basal (m) [DE]	31 [64]	-27 [98]
Diferència ajustada amb placebo (m) IC 95 % [valor de p]	58 35 a 81	
Població de pacients amb CF II	Riociguat (n=108)	Placebo (n=60)
Valor basal (m) [DE]	392 [51]	393 [61]
Canvi mig respecte al valor basal (m) [DE]	29 [69]	19 [63]
Diferència ajustada amb placebo (m) IC 95 % [valor de p]	10 -11 a 31	
Població de pacients no tractats prèviament	Riociguat (n=123)	Placebo (n=66)
Valor basal (m) [DE]	370 [66]	360 [80]
Canvi mig respecte al valor basal (m) [DE]	32 [84]	-6 [88]
Diferència ajustada amb placebo (m) IC 95 % [valor de p]	38 16 a 60	
Població de pacients amb tractament concomitant per la HAP	Riociguat (n=131)	Placebo (n=60)
Valor basal (m) [DE]	353 [69]	376 [68]
Canvi mig respecte al valor basal (m) [DE]	27 [58]	-5 [83]
Diferència ajustada amb placebo (m) IC 95 % [valor de p]	34 11 a 56	

A la figura 2 es mostren els resultats de l'anàlisi de subgrups per la variable principal TM6M.

Figura 2. Resultats de l'anàlisi de subgrups per a la variable principal TM6M.



Atenent al subtipus de HAP, en la idiopàtica les diferències amb placebo van ser estadísticament significatives (42,8m; IC 95 %: 23,4 a 62,2) mentre que les diferències van ser més limitades en la HAP associada a malaltia de teixit connectiu (28,1 m; IC 95 %: -4,4 a 60,6 m).

D'acord amb l'anàlisi de subgrups no es van observar diferències estadísticament significatives entre riociguat i placebo en els pacients amb una classe funcional I/II de l'OMS. En concret en els pacients amb classe funcional II de l'OMS la diferència ajustada amb placebo en el TM6M va ser de 10 m en comparació als 58 m de diferència obtinguts en els pacients amb una classe funcional III.

Els resultats en la millora en el TM6M en pacients no tractats prèviament i en els pacients amb tractament concomitant per la HAP són comparables. Tanmateix, les diferències es van observar principalment en un nombre molt petit de pacients (n=24) tractats amb anàlegs de la prostaciclina (106 m; IC 95 %: 38 a 173 m), mentre que amb un nombre de pacients superior (n=167) en tractament concomitant amb antagonistes del receptor de l'endotelina, les diferències amb placebo eren més limitades (24 m; IC 95 %: 1 a 48).

Variables secundàries

CANVI EN LA PVR

Riociguat va demostrar ser superior de manera estadísticament significativa en la disminució de la PVR, amb una reducció aproximada del valor basal ($-226 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ IC 95 %: -281 a -170 ; $p<0,001$).

La disminució en la PVR també es va veure en subgrups rellevants com pacients no tractats/pacients amb tractament concomitant, en la classe funcional II de l'OMS/classe funcional III i en els diferents subtipus de HAP.

El canvi observat en la PVR va ser consistent amb la millora obtinguda en altres paràmetres hemodinàmics com la despesa cardíaca amb diferències significatives respecte a placebo ($0,9 \text{ l/min}$ IC 95 %: $0,7$ a $1,2$ $p<0,001$) o la pressió pulmonar mitja.

CANVI EN EL PÈPTID NT-PROBNP

També es van observar diferències estadísticament significatives en els valors del peptid NT-proBNP a favor de riociguat (-432 pg/ml IC 95 %: -782 a -82 $p<0,001$).

CANVI EN LA CLASSE FUNCIONAL DE L'OMS

La majoria de pacients no van experimentar canvis en la classe funcional de l'OMS (76 % riociguat 2,5 mg TID vs. 71 % placebo). Tanmateix, el nombre pacients que va experimentar una millora en la classe funcional de l'OMS en el grup tractat amb riociguat va ser superior estadísticament als que van fer-ho en el grup placebo (20,9 % vs. 14,4 %: $p=0,046$).

18 pacients del braç de placebo (14 %) i 9 (4 %) dels tractats amb riociguat van empitjorar la seva classe funcional de l'OMS.

TEMPS FINS A L'EMPITJORAMENT CLÍNIC (TTCW)

Es van observar diferències significatives a favor del grup tractat amb riociguat en la variable secundària TTCW (1,2 % riociguat vs. 6,3 % placebo: $p=0,0046$). Aquestes diferències es van veure principalment en la disminució en el nombre d'hospitalitzacions per HP (0,4 % riociguat vs. 3,2 % placebo) i en la necessitat d'iniciar un nou fàrmac per la HAP (0,4 % riociguat vs. 4 % placebo).

Segons la definició del TTCW establerta per l'EMA, el nombre de pacients que van experimentar empitjorament clínic també va ser superior en els del braç placebo que en els tractats amb riociguat (5,6 % placebo vs. 1,2 % riociguat: $p=0,01$).

ALTRES VARIABLES SECUNDÀRIES

A l'estudi PATENT-1 es van analitzar altres variables relacionades amb la qualitat de vida: l'índex de dispnea de Borg, el test de qualitat de vida EQ-5D i el qüestionari LPH.

Es van observar millores estadísticament significatives en l'índex de dispnea de Borg (disminució de 0,4 punts en el grup de riociguat respecte a un augment de 0,1 punts en el braç de placebo $p=0,0022$) però no el qüestionari EQ-5D (diferència de 0,06 punts IC 95 %:

0,01 a 0,21 p=0,071). Les diferències observades en el qüestionari LPH no es poden considerar significatives tenint en compte l'anàlisi jeràrquica de variables preespecificada.

A la taula 7 es resumeixen els resultats de les variables secundàries principals.

Taula 7. Resultats de les variables secundàries principals de l'estudi PATENT-1

Variable	Diferència mitja vs. placebo	IC 95 %	Valor p
PVR (dyn.s.cm ⁻⁵)	-226	(-281 a -170)	<0,001*
NT-proBNP (pg/ml)	-432	(-782 a -82)	<0,001*
Millora en la classe funcional de l'OMS	20,9 % riociguat 14,4 % placebo	-	0,003*
TTCW	1,2 % riociguat 6,3 % placebo	-	0,0046*
Escala de dispnea de Borg	-0,4 riociguat 0,1 placebo	-	0,0022*
Qüestionari EQ-5D	0,06	(0,01 a 0,21)	0,07
Qüestionari LPH	-6,00	(-10 a -3)	0,002**

*Diferències estadísticament significatives. **No es pot establir significació estadística segons l'anàlisi jeràrquica de les variables. NT-proBNP: prohormona N-terminal del pèptid natriurètic cerebral; OMS: organització mundial de la salut; PVR: resistència vascular pulmonar; TTCW: temps fins a l'empitjorament clínic.

Estudi de suport PATENT-2

Els pacients que completaven l'estudi PATENT-1 podien ser inclosos a l'estudi a PATENT-2 per a l'avaluació de la seguretat i eficàcia a llarg termini de riociguat en pacients amb HAP. Es tracta d'un estudi fase III, no aleatoritzat d'un sol braç, obert i multicèntric. Aquest estudi ha tancat el reclutament i està previst que finalitzi al juny de 2016.

Actualment es disposa de la publicació dels resultats de un any de l'estudi PATENT-2¹⁷.

Un 98 % dels pacients de l'estudi PATENT-1 (n=396) van ser inclosos a l'estudi PATENT-2 i 324 pacients (82 %) segueixen en tractament en el moment de l'anàlisi intermedi (març de 2013). El perfil de seguretat de riociguat observat va ser similar al de l'estudi PATENT-1, amb casos d'hemoptisi i hemorràgia pulmonar. Les millores d'eficàcia observades a l'estudi PATENT-1 respecte al TM6M i la classe funcional de l'OMS es va mantindre durant l'any de tractament. Concretament, el canvi de la distància caminada en el TM6M a l'any de tractament va ser de 51±74 m i la classe funcional de l'OMS havia millorat en un 33 % dels pacients, es va estabilitzar en el 61 % dels pacients i va empitjorar en el 6 % dels pacients respecte a les dades del PATENT-1¹⁷.

Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats

ESTUDI PIVOTAL PATENT-1

L'estudi pivotal PATENT-1 és de bona qualitat amb un baix risc de biaix i un nivell d'evidència 1++ (segons els instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN]).

Concretament:

- L'aleatorització i l'encobriment de la seqüència d'aleatorització de l'estudi es consideren correctes.

- Es tracta d'un estudi doble cec on es compara riociguat amb placebo. Tot el personal involucrat en l'estudi va estar cegat.
- La definició de HAP es considera adequada.
- El comparador usat és placebo. Les *guidelines* del CHMP accepten placebo com a comparador quan la indicació proposada és tractament en monoteràpia per la millora de l'exercici però indiquen que seria preferible emprar un control actiu.
- La mida de la mostra es considera adequada per detectar la diferència ajustada amb placebo de 25 m en el TM6M.
- El seguiment dels pacients es descriu correctament. El 92,8 % del total de pacients tractats amb riociguat i el 88,1 % dels assignats a placebo van completar l'estudi.
- L'anàlisi estadístic es va fer per intenció de tractar (ITT).
- La variable principal canvi en el TM6M es considera acceptable tenint en compte que la indicació es limita a la millora de la capacitat en l'exercici. Tanmateix, s'hauria considerat més adequada una variable més dura per poder avaluar resultats clínics.
- Les variables secundàries es consideren correctes, però s'hauria preferit que en la jerarquització es prioritzés la variable TTCW. A més, alguns dels paràmetres escollits per a definir aquesta variable tampoc es consideren del tot correctes. Hauria estat preferible escollir la definició de TTCW establerta a les *guidelines* de l'EMA.

ESTUDI DE SUPORT PATENT-2

L'estudi de suport PATENT-2 és un estudi d'extensió, obert i sense grup control, per la qual cosa els resultats són descriptius sense una anàlisi comparativa.

Rellevància clínica dels resultats

Riociguat pertany a una nova classe farmacològica i té un doble mecanisme d'acció: sensibilitza la GCs a l'NO endogen mitjançant l'estabilització de la unió NO-GCs i estimula directament la GCs.

En l'estudi PATENT-1 el tractament amb riociguat es va associar amb una millora significativa i modesta però clínicament rellevant en el TM6M des del basal fins a la setmana 12 de tractament en comparació amb placebo (36 m). La diferència mínima clínicament rellevant en el TM6M no s'ha definit clarament. Els diferents estudis consideren com a interval clínicament rellevant un canvi entre 31 i 42 m^{13,14,15}.

El TM6M s'ha emprat com a variable subrogada d'esdeveniments clínics en nombrosos assaigs clínics en pacients amb HAP i està acceptada a les guies d'investigació clínica de l'EMA per aquesta patologia. Tanmateix, alguns estudis suggereixen que la validesa d'aquesta variable és relativa i que caldrien més estudis per esclarir la seva relació amb els esdeveniments clínics o la supervivència global⁶.

No es disposa d'estudis comparatius directes de riociguat amb cap de les alternatives terapèutiques indicades pel tractament de la HAP. Tanmateix, tot i l'heterogeneïtat dels diferents assajos clínics en termes de disseny i població, els resultats obtinguts amb riociguat en la millora en el TM6M són molt similars als obtinguts amb els altres fàrmacs disponibles.

Respecte a les variables secundàries es van observar millores significatives en la PVR, el peptid NT-proBNP, la millora en la classe funcional de l'OMS i el temps fins a l'empitjorament clínic.

Tot i que un major percentatge de pacients tractats amb riociguat van experimentar millores en la classe funcional de l'OMS respecte a placebo, cal tenir en compte que aproximadament el 70-75 % dels pacients en ambdós grups es van mantenir en la mateixa classe funcional al llarg de les 12 setmanes de tractament.

En relació al temps fins a l'empitjorament clínic cal considerar que la definició establerta a l'estudi pivotal no coincideix amb la proposada a les *guidelines* de l'EMA per a la investigació clínica en HAP. Així inclou paràmetres com la necessitat de transplantament cardíac o pulmonar que poden variar en funció dels països o, per exemple, tampoc queda clar com s'establia la necessitat d'una teràpia addicional per a la HAP. A més, tampoc es consideraven deterioraments transitoris de l'estat clínic que poden implicar hospitalitzacions de curta duració. Val a dir, però, que els resultats publicats a l'informe EPAR de l'anàlisi del TTCW segons la definició del CHMP, es correlacionaven amb els obtinguts a l'estudi pivotal.

Tanmateix, la curta duració de l'estudi és una limitació important a tenir en compte en la interpretació dels resultats de la variable TTWC. Segons les *guidelines* de l'EMA seria necessari un període mínim de sis mesos per a la seva avaluació.

Pel que fa a altres variables secundàries, es van observar millores significatives en l'escala de dispnea de Borg però no en el qüestionari de qualitat de vida EQ-5D. Així, tenint en compte l'anàlisi jeràrquica preespecificada de les variables, tampoc es poden considerar significatives les diferències observades en el qüestionari LPH.

Segons les dades observades a l'estudi PATENT-2, Riociguat a llarg termini va ser ben tolerat i va donar lloc a millores sostingudes en la capacitat d'exercici i la classe funcional de fins a 1 any¹⁷.

Eficàcia de riociguat segons el subtipus de HAP

Atenent al subtipus de HAP, es van observar millores clínicament rellevants en el TM6M en la HAP idiopàtica mentre que els resultats van ser molt més limitats en la HAP associada a malaltia del teixit connectiu. Tanmateix, aquests resultats estan en la línia dels obtinguts amb altres fàrmacs en aquest subtipus de HAP i possiblement atribuïbles a les comorbiditats associades a la HAP causada per malaltia del teixit connectiu.

Eficàcia de riociguat en pacients sense tractament previ i pacients amb tractament concomitant

L'estudi PATENT-1 va incloure pacients que no havien rebut tractament previ per a la HAP i pacients que rebien un altre fàrmac de manera concomitant a riociguat (un antagonista dels receptors d'endotelina o un agonista de la prostaciclina no intravenós). Tanmateix, cal tenir en compte que l'avaluació de la relació benefici/risc d'aquestes poblacions podria diferir, per tant hauria estat preferible no incloure-les en un mateix estudi.

La millora en el TM6M en pacients naïf i en pacients amb tractament concomitant van ser comparables. Aquest fet és remarcable, tenint en compte que el guany observat en el TM6M en les teràpies en combinació respecte a la monoteràpia és molt limitat.

També cal tenir en compte que aquests resultats s'expliquen principalment pels resultats obtinguts en els pacients tractats amb anàlegs de la prostaciclina, mentre que en els pacients amb un antagonista del receptor de l'endotelina els resultats són similars als d'altres estudis amb teràpia combinada i amb unes diferències molt més petites respecte a placebo. Així, cal tenir en compte que el nombre de pacients en tractament concomitant amb prostanoides era molt petit i a més, segons es detalla a l'informe EPAR, un terç dels pacients van ser tractats amb beraprost, un agonista de la prostaciclina que només està comercialitzat al Japó. Per tot això, l'EMA va considerar que no hi havia suficient evidència per incloure a la indicació el tractament combinat de riociguat amb agonistes de la prostaciclina.

Eficàcia de riociguat segons la classe funcional de l'OMS

D'acord amb l'anàlisi de subgrups, no es van observar diferències estadísticament significatives entre riociguat i placebo en els pacients amb una classe funcional I/II de l'OMS. En concret, en els pacients amb classe funcional II de l'OMS la diferència ajustada amb placebo en el TM6M va ser de 10 m en comparació dels 58 m de diferència obtinguts en els pacients amb una classe funcional III.

Per intentar determinar l'efecte de riociguat en els pacients amb una classe funcional II de l'OMS, l'EMA va demanar al laboratori una anàlisi post-hoc dels estudis PATENT-1 i CHEST-1 però no es van obtenir resultats consistents, amb intervals de confiança molt amplis. Tanmateix, l'EMA no va considerar oportú excloure de la indicació els pacients amb una classe funcional II de l'OMS.

En l'informe EPAR aquesta decisió es justifica per diversos motius. Per una banda consideren que els resultats obtinguts es podrien explicar, en part, per les respostes elevades en el grup placebo o el poc marge de millora en aquest subgrup de pacients menys greus. A més, consideren que un dels objectius del tractament és mantenir els pacients en la classe funcional II i que és poc plausible pensar que riociguat només actuï en els pacients més greus. Per tant, consideren que el riociguat també pot beneficiar pacients amb una classe funcional II. A més, consideren que l'exclusió d'aquests pacients de la indicació només contribuiria a un augment de l'ús *off-label* del fàrmac en aquesta població.

Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions per al tractament de la HAP

- **“Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension”, publicades per la Societat Europea de Cardiologia i la Societat Europea de Respiratori (2009)¹**: en aquesta guia es recomana iniciar tractament en pacients amb HAP en classe funcional II-III amb ambrisentan, bosentan, sildefanil (grau de recomanació 1A) o tadalafil (grau de recomanació 1B). En cas de pacients en grau III també es contempla l'administració

d'epoprostenol, iloprost (grau de recomanació 1A) o treprostinil (grau de recomanació 1B). El tractament en combinació es recomana en cas de pacients que no responguin adequadament a la monoteràpia.

Tanmateix, tenint en compte que aquestes guies són anteriors a l'aprovació de riociguat, no l'inclouen en les seves recomanacions.

- **“Expert consensus document on pulmonary hypertension”, publicat per l’American College of Cardiology (ACC) i per l’American Heart Association (AHA) en 2009²:** en aquest consens es recomana iniciar tractament oral amb un receptor de l’endotelina o un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 en pacients amb HAP considerats de baix risc en base a una valoració clínica. En cas que el tractament oral no fos apropiat, l’iloprost inhalat o el treprostinil subcutani podrien ser alternatives adequades. En pacients considerats d’alt risc es recomana tractament inicial amb una prostaciclina intravenosa. Es recomana reservar el tractament en combinació per aquells pacients que no responen a la monoteràpia.

En aquest cas, tampoc es té en compte riociguat en les recomanacions perquè són guies publicades abans que el riociguat s’aprovés.

Finalment, es disposa d’una **actualització recent de l’algorisme de tractament de la HAP** publicat després del 5è Simposi Mundial en Hipertensió Pulmonar celebrat a Niça al febrer de 2013. En aquest algorisme es proposa iniciar tractament amb un fàrmac oral en pacients en classe funcional II (incloent riociguat). En pacients en classe funcional III es recomana iniciar tractament amb qualsevol dels principis actius disponibles (incloent riociguat). Es recomana epoprostenol intravenós com a primera línia de tractament en pacients amb HAP en classe funcional IV. Per primer cop, en pacients greus (classe funcional III) es recull el tractament combinat d’inici com una alternativa (grau de recomanació IIb, nivell d’evidència C). El tractament en combinació també es pot considerar en cas de resposta clínica inadequada a una primera línia de tractament⁷.

Avaluacions prèvies del fàrmac per organismes independents

Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration¹²: recomana l’ús de riociguat en pacients amb HAP en monoteràpia o en combinació amb altres tractaments per a la HAP (antagonistes de l’endotelina o agonistes de la prostaciclina inhalats o subcutanis) en pacients amb classe funcional de l’OMS II, III o IV amb HAP idiopàtica, hereditària o associada a malalties del teixit connectiu o cardíques congènites.

Haute Autorité de Santé (HAS): l’agència d’avaluació francesa considera que el benefici clínic de riociguat en monoteràpia o en combinació és moderat (SMR). Tanmateix, considera que no té valor afegit (ASMR V) en el tractament de la hipertensió arterial pulmonar en classe funcional II o III comparat amb les alternatives disponibles¹⁶.

AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT^{8,9,10}

Riociguat pertany a una nova classe farmacològica i, per tant, no existeix experiència de seguretat prèvia. Per a l'avaluació de la seguretat de riociguat es disposa dels resultats dels estudis CHEST-1 i PATENT-1 així com de les dades agregades d'ambdós estudis, tenint en compte que inclouen poblacions en certa manera comparables. Així es troben disponibles les dades controlades de 490 pacients tractats amb riociguat i 214 amb placebo.

La seguretat a llarg termini de riociguat està sent avaluada en els estudis d'extensió CHEST-2 per a la HPTEC i PATENT-2 per a la HAP. Aquests estudis estan en curs, i es disposa de dades publicades a un any en el cas de CHEST-2 i de les dades disponibles a l'informe EPAR en el cas de l'estudi PATENT-2.

Efectes adversos

El perfil d'efectes adversos observat en els estudis controlats amb placebo està en relació a l'acció vasodilatadora del fàrmac. En concret, els efectes adversos notificats amb més freqüència en els pacients tractats amb riociguat respecte al grup placebo van ser: cefalea (26,9 % vs. 17,3 %), marejos (19,25 % vs. 12,1 %), dispèpsia (17,8 % vs. 7,9 %), edema perifèric (17,3 % vs. 15 %), nàusees (14,1 % vs. 10,7 %) i hipotensió (8,8 % vs. 2,8 %). Aquests resultats es van considerar comparables amb els dels inhibidors de la fosfodiesterasa 5.

En les poblacions agregades dels dos estudis pivotals, un 2,9 % dels pacients tractats amb riociguat (n=14) i un 5,1 % dels del grup placebo van abandonar el tractament per efectes adversos.

La incidència d'esdeveniments adversos als estudis d'extensió va ser del 91 %. Els més freqüents van ser nasofaringitis (21 %), marejos (18 %), edema perifèric (17 %), diarrea (13 %), tos (13 %), cefalea (13 %), nàusees (11 %) i dispèpsia (10 %).

La taxa d'esdeveniments adversos per 100 persones i any va ser inferior en la fase d'extensió que en els estudis pivotals, fet que indicaria certa adaptació als canvis hemodinàmics causats per riociguat. Tanmateix, la taxa d'hipertensió pulmonar com a efecte advers va augmentar de 2 esdeveniments/100 persones i any en els estudis a curt termini en el grup de riociguat (4 esdeveniments/100 persones i any en el grup placebo) a 7 esdeveniments/100 persones i any en la fase d'extensió.

El perfil de seguretat en la teràpia combinada respecte a la monoteràpia va ser similar excepte per l'anèmia, les palpitations i els desordres gastrointestinals (informe Australia).

Efectes adversos greus

La incidència d'efectes adversos greus en la població agregada d'ambdós estudis pivotals (CHEST-1 i PATENT-1) va ser d'un 15 % en els pacients tractats amb riociguat i d'un 17 % en els de placebo.

Les reaccions adverses greus més freqüents (incidència ≥ 1 %) van ser síncope (1,4 % [7/490] riociguat vs. 3,7 % [8/214] placebo), fracàs cardíac dret (2,2 % [11/490] riociguat vs. 1,9 % [4/214] placebo) i hemoptisi (1,0 % [5/490] riociguat vs. 0 % [0/214] placebo).

Tot i que la incidència d'efectes adversos greus es considera semblant en ambdós grups, l'hemoptisi (n=5) i la fallida renal aguda (n=3) van aparèixer exclusivament al grup de riociguat en les poblacions agregades dels estudis pivotals.

En els estudis d'extensió a llarg termini, el nombre d'efectes adversos greus en els pacients tractats amb riociguat va ser de 65 per a cada 100 persones i any. Mentre que en els estudis pivotals aquesta taxa va ser de 92 adversos greus per cada 100 persones i any tractades amb riociguat respecte a 103 en el grup de placebo. Aquesta disminució observada de la taxa d'esdeveniments adversos en els estudis d'extensió indicaria certa adaptació als efectes hemodinàmics de riociguat.

Els efectes adversos greus observats amb major freqüència en els estudis a llarg termini van ser síncope (5,4 %), HAP (4,5 %), fracàs cardíac dret (4,1 %), hipertensió pulmonar (2,9 %), cateterització cardíaca (2,7 %) i pneumònia (2,0 %).

Risc de sagnat

La incidència global de sagnat va ser comparable entre els pacients tractats amb riociguat i els del grup placebo (15,7 % [77/490] vs. 14,5 % [33/214]). La majoria de casos es van resoldre. Tanmateix, els casos de sagnat greu (12/490 [2,4 %]), mort relacionada amb hemorràgia (2/490 [0,4 %]) o els abandonaments del tractament per sagnat (2/490 [0,4 %]) es van reportar exclusivament en el grup tractat amb riociguat.

Més concretament, 10/490 pacients tractats amb riociguat (2 %) van presentar hemoptisi, dels quals en 5 es va considerar greu i un va morir. En els estudis a llarg termini, 21/557 van presentar aquest efecte advers, en 7 dels quals es va considerar greu. Val a dir que la taxa d'hemoptisi per 100 pacients tractats i any va disminuir durant la fase d'extensió (9 casos en els estudis pivotals i 5 casos en el període d'extensió entre els pacients tractats amb riociguat). Van aparèixer 3 casos d'hemorràgia pulmonar en els estudis d'extensió (3/642, 0,5 %) i en tots tres casos van ser mortals.

Mortalitat

En la població agregada dels estudis pivotals CHEST-1 i PATENT-1, un 3,3 % dels pacients assignats a placebo (n=7/214) van morir respecte a l'1 % que van fer-ho en el grup tractat amb riociguat (n=5/490).

A l'estudi PATENT-1 va haver-hi tres morts en el grup de riociguat (1 per insuficiència cardíaca dreta, 1 per sepsis i 1 per hemoptisi) i tres en el grup placebo (1 per hipertensió pulmonar, 1 per insuficiència respiratòria i 1 per ansietat).

La majoria de morts observades durant les fases d'extensió es van associar a progressió de la malaltia. Es van reportar 23/557 morts (4,1 %) en la població agregada dels estudis d'extensió (mitjana de tractament de 14 mesos). En concret, les causes associades als casos de mort van ser: fracàs cardíac dret (1), insuficiència cardíaca crònica (1), fallida cardíaca (1), hipertensió pulmonar (5), HAP (3), pneumònia (2), hemorràgia pulmonar (3), aturada cardíaca (3), mort sobtada (1), xoc cardiogènic (1) i xoc (1).

La taxa de mortalitat i les causes associades es van considerar previsible per la població estudiada i es van atribuir majoritàriament a la progressió de la malaltia. Tanmateix, les morts per hemoptisi, hemorràgia pulmonar i fracàs renal agut són objecte d'especial seguiment en Pla de Gestió de Riscos de l'EMA.

Pla de Gestió de Riscos

En el Pla de Gestió de Riscos de l'EMA es contemplen com a riscos potencials de riociguat: sagnat, toxicitat embrionària i fetal, errors de medicació, fracàs renal, ús *off-label* en pacients menors de 18 anys, tractament en pacients amb fibril·lació auricular prèvia, canvis ossis i fractures i ús en pacients fumadors actius.

Precaucions, contraindicacions i poblacions especials

Contraindicacions

- Administració concomitant amb inhibidors de la fosfodiesterasa 5 (ex: sildenafil, tadalafil, vardenafil).
- Insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C).
- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Embaràs.
- Administració concomitant amb nitrats o amb donador d'òxid nítric en qualsevol forma.
- Pacients amb pressió arterial sistòlica <95 mmHg a l'inici del tractament.

Poblacions especials

Població pediàtrica

No s'ha establert la seguretat i eficàcia de riociguat en nens i adolescents menors de 18 anys.

En els estudis preclínics es van veure afectacions de l'os en creixement.

Pacients d'edat avançada

En pacients d'edat avançada (>65 anys) existeix un major risc d'hipotensió; per tant, cal tenir major precaució durant el procés de titulació individual de la dosi.

Pacients amb insuficiència hepàtica

No s'ha estudiat riociguat en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C). En pacients amb insuficiència hepàtica moderada (Child-Pugh B) es va observar una major exposició al fàrmac.

Pacients amb insuficiència renal

Les dades de pacients amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina <30 ml/min) són limitades i no es disposa de dades en pacients amb diàlisi. Per tant, no es recomana el seu ús en aquesta població.

En els pacients amb insuficiència renal moderada (aclarament de creatinina 30-50 ml/min) es va veure una exposició més elevada al fàrmac. Existeix un major risc d'hipotensió en pacients amb insuficiència renal, per la qual cosa cal procedir amb precaució durant la titulació individual de la dosi.

Fumadors

Les concentracions plasmàtiques de riociguat en fumadors estan reduïdes en comparació amb els pacients no fumadors.

Interaccions

- Nitrats: l'administració conjunta de riociguat amb nitrats en potencia l'efecte hipotensor, per la qual cosa se'n contraindica l'ús concomitant.
- Inhibidors de la fosfodiesterasa 5: l'administració conjunta de riociguat amb inhibidors de la fosfodiesterasa 5 en potencia l'efecte hipotensor, per la qual cosa se'n contraindica l'ús concomitant.
- Warfarina/acenocumarol: l'administració de warfarina amb riociguat no va alterar el temps de protrombina induït per l'anticoagulant. Tampoc s'espera que l'ús concomitant amb altres derivats cumarínics alteri el temps de protrombina.
- Àcid acetilsalicílic: riociguat no va augmentar el temps de sagnat causat per l'àcid acetilsalicílic ni va afectar l'agregació plaquetària en humans.

ÀREA ECONÒMICA

Dades d'eficiència

No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració de riociguat en pacients amb HAP.

Cost del tractament amb Adempas® a Catalunya (impacte pressupostari)

A Espanya, segons les dades publicades del registre REHAP, la prevalença de HAP és de 16 casos per MAI (>14 anys). Així, hi hauria uns 115 casos de HAP a Catalunya^b. Tanmateix, un 89 % dels pacients amb HAP tenien una classe funcional I-III. Així, s'estima que a Catalunya hi ha uns 103 pacients candidats a ser tractats amb riociguat pel tractament de la HAP.

Taula 8: Cost dels tractaments comercialitzats a Espanya per la HAP

PREUS NOTIFICATS	Riociguat Adempas®	Sildenafil Revatio®	Tadalafil Adcirca®	Ambrisentan Volibris®	Bosentan Tacleer®	Macitentan Opsumit®	Iloprost Ventavis®	Epoprostenol
Presentació	0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg; 42 comprimits	20 mg; 90 comprimits	20 mg; 56 comprimits	5 mg i 10 mg; 30 comprimits	62,5 mg i 125 mg; 56 comprimits	10 mg; 30 comprimits recoberts amb pel·lícula	10 mcg/mL solució per a inhalació per nebulitzador; 30 ampolles	Flolan® 0,5 mg; Epoprostenol EFG 0,5 mg; Dynovase® 0,5 mg i Veletri® 0,5 mg pols dissolvent per a solució per a perfusió; 1 vial
PVL envàs	1.260 €	491,69 €	520,00 €	2.067 €	2.229,75 €	2.450 €	469,11 €	60,57 €
PVL + 4 % IVA*	1.310 €	511,36 €	540,80 €	2.150 €	2.319 €	2.548 €	488 €	62,99 €
PVL IVA - descompte RDL 8/2010**	1.258 €	490,90 €	500,24 €	2.064 €	2.226 €	2.446 €	468 €	N.A.
Preu unitari (IVA - decomp RDL)	29,95 €	5,45 €	8,93 €	68,79 €	39,75 €	81,54 €	15,61 €	62,99 €
Posologia	Dosi màxima: 7,5 mg cada 24 hores	Dosi recomanada: 20 mg 3 cops al dia	Dosi recomanada: 40 mg al dia	Dosi recomanada: 5 mg al dia; en alguns casos (classe funcional III, HAP-TC 10 mg al dia)	Dosi inicial: 62,5 mg dos cops al dia. Dosi recomanada: 125 mg dos cops al dia	10 mg al dia	Dosi inicial: 2,5 mcg al dia. Dosi recomanada: 5 mcg de sis a nou cops al dia***	2 - 40 ng/kg/min****
Cost tractament dia	89,86 €	16,36 €	17,87 €	68,79 €	79,51 €	81,54 €	62,45 €	125,99 €
Cost tractament complet anual (365 dies)	32.797 €	5.973 €	6.521 €	25.108 €	29.020 €	29.761 €	22.793 €	45.985 €
Cost incremental anual de riociguat envers comparador ¥	-	26.825 €	26.276 €	7.689 €	3.778 €	3.037 €	10.004 €	-13.187 €

N.A.: no aplica.

*Preu Venda Laboratori (PVL) + IVA consultat al Catàleg de Productes Farmacèutics del CatSalut, maig de 2015.

**Descomptes RDL: 4 % per adempas, revatio, volibris, opsumit, ventavis; 7,5 %: adcirca.

*** Per al càlcul del cost del tractament amb iloprost s'ha emprat una dosi de 8 inhalacions/dia (4 ampolles de 10 mcg).

****Per al càlcul del cost del tractament amb epoprostenol s'ha emprat una posologia de 10 ng/kg/min i s'ha considerat un pacient de 70 kg. També s'ha considerat que el tractament s'ha mantingut ininterromput i no s'han sumat els costos associats a la implantació, manteniment i possibles complicacions del catèter venós central permanent.

¥ Signe positiu (+): riociguat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): riociguat té un cost inferior al comparador.

^b Població de Catalunya segons dades consultades a l'INE al gener de 2015.

Actualment es disposa d'un ampli arsenal terapèutic per al tractament de la HAP. No obstant això, no hi ha estudis comparatius directes entre les diferents alternatives de tractament que permetin posicionar un tractament d'elecció.

BIBLIOGRAFIA

1. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30(20):2493-7.
2. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, *et al.* ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents and the american heart association. *Circulation.* 2009;119(16):2250-94.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D34-41.
4. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Román A, Morales P, *et al.* Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J.* 2012;40:596-603.
5. López-Meseguer M, Aguilar R, Bravo C, Monforte V, Dos L, Simeon CP, *et al.* Mortality-related risk factors in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The importance of response to treatment. *Open Journal of Respiratory Diseases.* 2012;2(2):17-24.
6. Andrés AM, Catalán A, Pons JMV. Tractament específic de la hipertensió arterial pulmonar en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.
7. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, *et al.* Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D60-72.
8. European Medicines Agency (EMA). ADEMPAS. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. London (United Kingdom): EMA; 2014. [consultat novembre 2015]. Disponible a: www.ema.europa.eu
9. European Medicines Agency (EMA). Adempas. International Nonproprietary Name: riociguat. Procedure No. EMEA/H/C/002737/0000 [Internet]. London (United Kingdom): EMA; 2014. [consultat novembre 2015]. Disponible a: www.ema.europa.eu

10. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, *et al.* Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:330-40.
11. European Medicines Agency (EMA). Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. London (United Kingdom): EMA; 2009. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008.
12. Australian Government, Department of Health, Therapeutics Goods Administration. Australian public assessment report for riociguat [Internet]. Woden ACT: Austràlia; juny 2014. [consultat novembre 2015]. Disponible a: www.tga.gov.au/auspar/auspar-riociguat
13. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Steven MK, *et al.* Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation.* 2012;126:349-56.
14. Gilbert C, Brown MC, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest.* 2009;135:137-42.
15. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:428-33.
16. ADEMPAS (Riociguat), antihypertenseur pour l'hypertension artérielle pulmonaire [Internet]. Paris (France): Has-Haute Autorité de Santé; 2014. [consultat maig 2015]. Disponible a: www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761611/fr/adempas-riociguat-antihypertenseur-pour-lhypertension-arterielle-pulmonaire
17. Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, *et al.* Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J.* 2015;45:1303-13.

ANNEX 1. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia i seguretat

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

Per identificar els estudis per aquest fàrmac es va utilitzar la cerca dissenyada per desenvolupar l'avaluació de riociguat (Adempas®) per al tractament de pacients amb hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica. Es reproduïx aquí el detall de la cerca dissenyada amb anterioritat.

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica, fins a finals d'octubre de 2014, en les següents bases de dades bibliogràfiques electròniques: Pubmed/MEDLINE, EMBASE, i les bases de dades incloses a The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database i NHS Economic Evaluation Database).

Addicionalment s'han consultat els webs de les principals agències reguladores (European Medicines Agency i U.S. Food and Drug Administration), i es van seleccionar les referències bibliogràfiques dels estudis més rellevants identificats a la cerca electrònica.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, sense restriccions d'idioma, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics pivotals i estudis d'extensió.
- **Tipus de participants:** pacients amb hipertensió arterial pulmonar.
- **Tipus d'intervenció:** riociguat enfront de qualsevol tipus de comparació (placebo o activa).
- No s'han establert criteris específics d'inclusió quant a les variables de resultat d'interès.

S'han exclòs estudis amb un disseny diferent als mencionats anteriorment, tot i que en el cas de les revisions de la literatura s'han avaluat les seves referències bibliogràfiques.

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums i a text complet. Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats, i s'han generat unes taules descriptives de les principals

característiques i resultats dels estudis inclosos. En cas que per un estudi s'hagin identificat diverses publicacions associades, totes les dades s'han inclòs en una mateixa taula.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (taula 1).

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metaanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix.
1+	Metaanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix.
1-	Metaanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix.
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal.
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal.
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal.
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos.
4	Opinió d'experts.



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu

cibersp

Membre corporatiu



Membre corporatiu